

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

⑯ DE 197 21 290 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

C 07 K 5/078

C 07 D 285/12

// C 07D 521/00,

207/16, 217/26,

233/32, 209/42,

495/10, 209/52

⑯ Aktenzeichen: 197 21 290.5

⑯ Anmeldetag: 21. 5. 97

⑯ Offenlegungstag: 11. 12. 97

DE 197 21 290 A 1

⑯ Unionspriorität:

9600169 22.05.96 SL

⑯ Erfinder:

Palomo Coll, Alberto, Barcelona, ES; Serra Mortes, Sonia, Barcelona, ES

⑯ Anmelder:

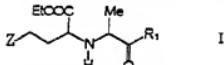
KRKA tovarna zdravil, d.d., Novo Mesto, SI

⑯ Vertreter:

Müller-Boré & Partner, 81671 München

⑯ Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmung

⑯ Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmung der Formel I



und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin Z und R₁ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Es wird so ausgeführt, daß (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin mit einem Silylierungsreagens, das die Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, die erhaltene Verbindung mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen -10 und -50°C aktiviert wird, dann mit

Amiderivaten R₂H umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel I auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen überführt werden.

DE 197 21 290 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingesetzten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 97 702 050/508

Beschreibung

Technisches Gebiet der Erfindung

5 Die vorliegende Erfindung gehört zum Gebiet der organischen chemischen Synthese und betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung.

Technisches Problem

10 Es bestand ein Bedarf an einem einfachen, wirksamen, wirtschaftlichen und gewerblich anwendbaren Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung.

Stand der Technik

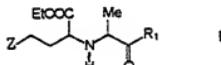
15 Aus der Literatur sind viele Synthesen von ACE-Hemmstoffen bekannt. Für ACE-Hemmstoffe, die als Gerüststoff (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (Formel II im weiteren) aufweisen, werden in der Praxis am häufigsten zwei Verfahren verwendet, und zwar ein Verfahren der reduktiven Aminierung (EP 12401) oder Aktivierung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (US 4716235, US 5359086).

20 Bei bisher bekannten Verfahren läuft die Aktivierung mit Thionylchlorid schwierig und mit niedrigen Ausbeuten (US 4 760 162) ab.

In EP 84164 wird ein Verfahren unter Verwendung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin beschrieben, worin eine Isolation mittels Kolonnenchromatographie und eine Abspaltung der Schutzgruppe mit katalytischer Hydrogenierung nötig sind.

Die erfindungsgemäße Lösung

Der Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmung der Formel I



und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin Z einen Alkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Rest darstellt, vorzugsweise Phenyl, und R₁ folgende Bedeutungen hat:

40

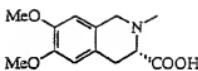
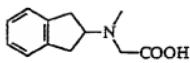
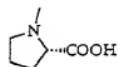
45

50

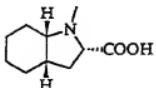
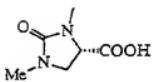
55

60

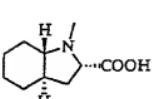
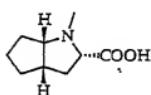
65



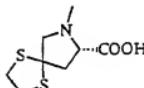
5



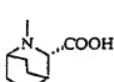
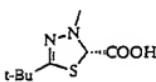
10



15



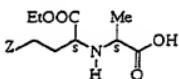
20



25

30

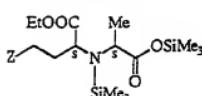
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II



II

35

worin Z die obige Bedeutung hat,
mit einem Silylierungsmittel, das eine Trimethylsilylchutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien
Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, wobei eine Verbindung der Formel III

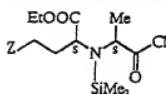


III

40

50

erhalten wird, die mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen -10°C und
-50°C zu einer Verbindung der Formel IV aktiviert wird



IV

55

60

und dann die Verbindung IV mit Aminoderivaten der Formel

R₁H

65

worin R₁ die obige Bedeutung hat und die Carboxylgruppe in R₁ gegebenenfalls geschützt wird, umgesetzt wird,
die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die
erhaltenen Verbindungen der Formel 1 auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen

überführt werden.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze sind z. B. Maleat, Sulfat, Phosphat.

Das vorzugsweise organische Lösungsmittel ist Dichlormethan.

Das vorzugsweise Silylierungsreagens ist Trimethylchlorsilan, es kommen jedoch auch Trimethylsilazan $(\text{CH}_3)_2\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_2$, Dimethylidchlorsilan $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ oder Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ in Frage.

Als Base kann Triethylamin verwendet werden.

Als das Mittel zur Herstellung von Säurechloriden wird vorzugsweise Thionylchlorid verwendet.

Die Carboxylgruppe in R_1 kann geschützt werden, zwar mit bekannten Schutzgruppen.

10 Vorzugsweise wird bei einer Temperatur von -20°C bis -25°C gearbeitet.

Wegen der Verwendung eines Silylierungsmittels, das einen Trimethylsilylschutz einführt, sind die Reaktionsausbeuten sehr hoch und es werden auch keine verharzten Produkte erhalten; dieses Mittel ist darüberhinaus recycelbar.

15 Die Reaktion ist selektiv. Die Amino- und Carboxylgruppe werden gleichzeitig geschützt. Bei der Verwendung von Trimethylchlorsilan als Silylierungsmittel und Thionylchlorid als Aktivierungsmittel wird bei der Aktivierung zur Verbindung IV als Nebenprodukt Trimethylchlorsilan erhalten, das in weiterer Reaktion mit Aminodervaten diese schützt, was ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist.

Die Erfindung wird näher anhand folgender Beispiele, die keineswegs eine Einschränkung der Erfindung darstellen erläutert.

20

Beispiel 1

Synthese von (S)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-prolin-Maleat

25 Eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml) wird bei -10°C bis -15°C mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt und 15 Minuten gerührt. Das Gemisch wird mit SOCl_2 (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) versetzt und weitere 20 Minuten gerührt, dann mit L-Prolin (0,58 g) und Triethylamin (0,7 ml) versetzt. Das Gemisch wird bei -20°C bis -25°C 67 Minuten gerührt. Flüchtige Komponenten werden bei vermindertem Druck abdestilliert. Auf den Rückstand werden eine Lösung von NaCl (4,5 g) in H_2O (15 ml) und Ethylacetat (5 ml) gegossen. Der pH-Wert wird mit 33%igem NaOH auf 4,24 eingestellt und es wird extrahiert. Nach der Abtrennung wird die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und mit Maleinsäure (0,7 g) in Ethylacetat (4 ml) versetzt. Die entstandene Suspension wird bei Zimmertemperatur 20 Minuten gerührt. Nach Filtration wird das Produkt (2,1 g) mit Smp. 142-144 °C erhalten.

35

Beispiel 2

Synthese von

(3aS,7aS)-1-[N-[1-(S)-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-S-alanyl]-octahydroindol-2-(S)-carbonsäure-Sulfat

40 (2S,3aS,7aS)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,9 g) in Dichlormethan (25 ml) wird mit Triethylamin (0,74 ml) und Trimethylchlorsilan (0,66 ml) versetzt und bei Zimmertemperatur 1,5 bis 2 Stunden gerührt. Inzwischen wird eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml) hergestellt, auf -10°C bis -15°C gekühlt und mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt. Nach 15 Minuten wird SOCl_2 (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) zugesetzt und noch 90 Minuten gerührt und dann wird das früher hergestellte (2S,3aS,7aS)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäureester zugesetzt. Das Gemisch wird 22 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. NaCl (3 g) in Wasser (10 ml) wird zugesetzt und der pH-Wert wird mit 33%igem NaOH auf 0,88 eingestellt. Die organische Phase wird erneut mit NaCl (3 g) in Wasser (10 ml) versetzt und der pH-Wert wird mit 33%igem NaOH auf 4,22 eingestellt. Die organische Phase wird bei vermindertem Druck abdestilliert und auf dem Rückstand werden Wasser (30 ml) und Methyl-t-butylether (15 ml) gegossen. Die organische Phase wird mit Silikagel (13 g) und Aktivkohle (1,5 g) versetzt und 90 Minuten gerührt. Es wird über Celite® filtriert, das Filtrat auf -10°C gekühlt und tropfenweise mit 96%igem H_2SO_4 (0,14 ml) in Methyl-t-butylether (3,5 ml) versetzt. Es wird noch 3 Stunden gerührt und das Produkt (2,04 g) mit Smp. 102-106 °C und $m/z = 430$ (M^+) wird abfiltriert.

55

Beispiel 3

Synthese von

[2S-[1|R*(R*)]-2a,3aa,7aβ]-1-[2-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-amino]-1-oxopropyl]octahydro-1H-indol-2-carbonsäure

60 Eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml) wird auf -10°C bis -15°C gekühlt und mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt. Es wird 15 Minuten gerührt, mit SOCl_2 (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) versetzt und weitere 20 Minuten gerührt, dann mit (2S,3aS,7aR)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,85 g) und Triethylamin (0,7 ml) versetzt. Bei -20°C bis -25°C wird 20 Stunden und dann bei Zimmertemperatur noch 22 Stunden gerührt. Nach dem Zusetzen von NaCl (3 g) in Wasser (10 ml) wird der pH-Wert mit 33%igem NaOH auf 8,5 bis 9 eingestellt, die Phasen werden abgetrennt und die organische Phase wird mit einer Lösung von NaCl (4,5 g) in Wasser (15 ml) gewaschen. Die

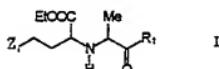
Phasen werden abgetrennt und der pH-Wert der vereinigten wäBrigen Phasen wird mit 35%igem HCl auf 4,30 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan (2×25 ml) extrahiert, die Phasen werden abgetrennt, die organische Phase wird bei verminderter Druck abdestilliert, auf den Rückstand wird Methyl-t-butylether gegossen und das Produkt (1,98 g) wird abfiltriert. Das rohe Produkt wird mittels Umfällung aus heißem Ethanol und Wasser gereinigt. Nach der Abkühlung der Suspension wird das Produkt mit Smp. 122–124°C und m/z = 431 (M⁺ + 1) abfiltriert.

5

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung der Formel I

10

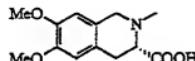
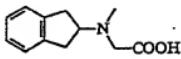
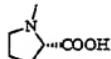


I

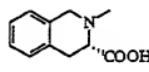
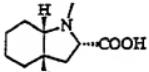
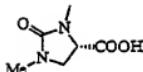
15

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen,
worin Z einen Alkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Rest darstellt, vorzugsweise Phenyl, und R₁ folgende Bedeutungen hat:

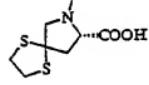
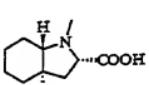
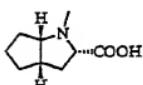
20



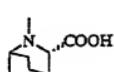
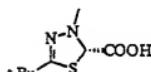
25



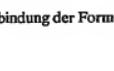
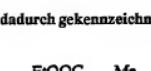
30



35



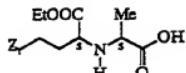
45



50

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II

55

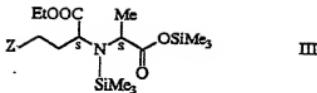


II

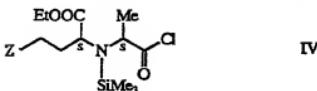
60

worin Z die obige Bedeutung hat,
mit einem Silylierungsmittel, das eine Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, wobei eine Verbindung der Formel III

65



erhalten wird, die mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen -10°C und -50°C zu einer Verbindung der Formel IV aktiviert wird



15 und dann die Verbindung IV mit Aminoderivaten der Formel

20 R₁H

25 worin R₁ die obige Bedeutung hat und die Carboxylgruppe in R₁ gegebenenfalls geschützt wird, umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel I auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen überführt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Dichlormethan als dem organischen Lösungsmittel ausgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das als Silylierungsreagens Trimethylchlorsilan, Trimethylsilazan (CH₃)₃SiNHSi(CH₃)₃, Dimethyldichlorsilan Cl₂Si(CH₃)₂ oder Trifluormethansulfansäure-trimethylsilylester F₃C-SO₃Si(CH₃)₃, vorzugsweise Trimethylchlorsilan verwendet wird.

30 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur zwischen -20°C und -25°C ausgeführt wird.

35

40

45

50

55

60

65